



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(19)

(11) veröffentlichtsnummern:

**0 016 725**

A1

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 80810058.0

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 07 D 501/00**  
C 07 D 501/04

(22) Anmeldetag: 18.02.80

(30) Priorität: 23.02.79 CH 1844/79

(71) Anmelder: CIBA-GEIGY AG  
Patentabteilung Postfach  
CH-4002 Basel(CH)

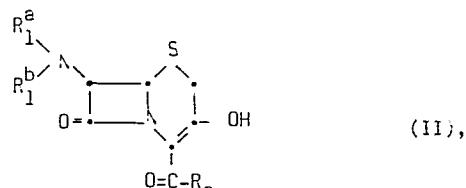
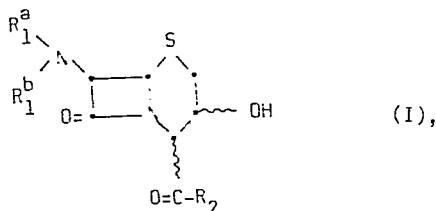
(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
01.10.80 Patentblatt 80 20

(72) Erfinder: Scartazzini, Riccardo, Dr.  
Conrad Ferdinand Meyer-Strasse 38  
CH-4059 Basel(CH)

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
BE CH DE FR GB IT NL

(54) Verfahren zur Herstellung von 3-Hydroxy-cepham-Verbindungen.

(57) Verfahren zur Herstellung von 7 $\beta$ -substituierten-3-Hydroxycepham-4-carbonsäureverbindungen der Formel



**0 016 725 A1**

worin R<sup>a</sup><sub>1</sub> Wasserstoff oder eine Aminoschutzgruppe R<sup>A</sup><sub>1</sub> bedeutet und R<sup>b</sup><sub>1</sub> Wasserstoff oder einen Acylrest Ac darstellt, oder worin R<sup>a</sup><sub>1</sub> und R<sup>b</sup><sub>1</sub> zusammen eine bivalente Aminoschutzgruppe bilden und R<sub>2</sub> einen zusammen mit der Carbonylgruppierung -C(=O)- eine geschützte Carboxylgruppe bildenden Rest bedeutet, von 1-Oxiden davon, sowie Salzen von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, aus einer 7 $\beta$ -substituierten-3-Hydroxy-3-cephem-4-carbonsäureverbindung der Formel

aus einem 1-Oxid oder einem Salz davon, und einem komplexen Borhydrid, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reduktion in Gegenwart einer organischen Säure durchführt.

Die Reduktion in Gegenwart einer organischen Säure ergibt höhere Ausbeuten.

**EP**

4-12248/+

BEZEICHNUNG GEÄNDERT  
siehe Titelseite

Verfahren zur Herstellung von 3-Hydroxyverbindungen

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Cephamverbindungen, insbesondere von  $7\beta$ -substituierten-3-Hydroxycepham-4-carbonsäureverbindungen, die wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von antibiotisch wirksamen  $7\beta$ -substituierten-3-Cephem-4-carbonsäureverbindungen sind. Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von  $7\beta$ -substituierten-3-Hydroxycepham-4-carbonsäureverbindungen aus  $7\beta$ -substituierten-3-Hydroxycephem-4-carbonsäureverbindungen durch Reduktion mittels komplexer Borhydride in Gegenwart von organischen Säuren.

Die Herstellung von  $7\beta$ -substituierten-3-Hydroxycepham-4-carbonsäureverbindungen aus  $7\beta$ -substituierten-3-Hydroxy-3-cephem-4-carbonsäureverbindungen, bzw. aus den dazu tautomeren  $7\beta$ -substituierten-3-Oxocepham-4-carbonsäureverbindungen, durch Reduktion mittels katalytisch aktiviertem Wasserstoff, metallischen Reduktionsmitteln (nascierendem Wasserstoff) und mit Hydrid-Reduktionsmitteln ist bereits in der Deutschen Offenlegungsschrift 2.331.078 beschrieben worden. Spezifisch wurde die Verwendung einer wässrigen Lösung von Natriumborhydrid in Methanol beschrieben.

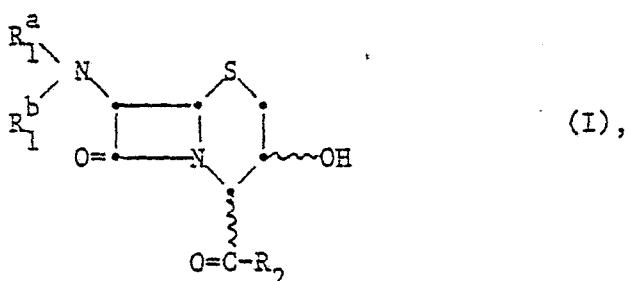
Die mit den beschriebenen Reduktionsmitteln erhaltenen

- 2 -

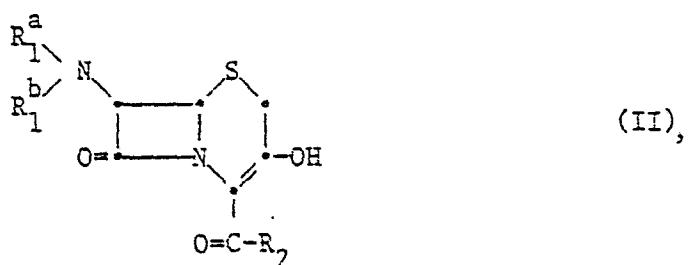
Ergebnisse stellten sich, insbesondere bezüglich der Ausbeuten, als unbefriedigend heraus. Es bestand demnach ein Bedürfnis nach einem wirtschaftlich günstigeren Verfahren.

Ueberraschenderweise wurde gefunden, dass bei der Reduktion der genannten 3-Hydroxy-3-cephem-4-carbonsäureverbindungen mit einem komplexen Borhydrid wesentlich höhere Ausbeuten an entsprechenden 3-Hydroxycephamverbindungen und auch reinere Produkte erhalten werden, wenn die Reaktion in Gegenwart einer organischen Säure durchgeführt wird.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von  $7\beta$ -substituierten-3-Hydroxycepham-4-carbonsäureverbindungen der Formel



worin  $R_1^a$  Wasserstoff oder eine Aminoschutzgruppe  $R_1^A$  bedeutet und  $R_1^b$  Wasserstoff oder einen Acylrest Ac darstellt, oder worin  $R_1^a$  und  $R_1^b$  zusammen eine bivalente Aminoschutzgruppe bilden und  $R_2$  einen zusammen mit der Carbonylgruppierung  $-C(=O)-$  eine geschützte Carboxylgruppe bildenden Rest bedeutet, von 1-Oxiden davon, sowie Salzen von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, aus einer  $7\beta$ -substituierten-3-Hydroxy-3-cephem-4-carbonsäureverbindung der Formel



3 -

aus einem 1-Oxid oder einem Salz davon, und einem komplexen Borhydrid, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reduktion in Gegenwart einer organischen Säure durchführt.

In den Verbindungen der Formel I haben die 3-Hydroxy- und die geschützte 4-Carboxygruppe die  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Stellung, wobei für beide Gruppen die  $\alpha$ -Stellungen bevorzugt sind, da sie bei der Reduktion bevorzugt in diese Stellungen dirigiert werden.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II können auch in der tautomeren 3-Oxocephamform vorliegen.

In der nachfolgenden Beschreibung der Erfindung bedeutet der Ausdruck "Nieder" in Gruppen wie Niederalkyl, Niederalkylen, Niederalkoxy, Niederalkanoyl und dergleichen, dass die entsprechenden Gruppen, sofern nicht ausdrücklich anders definiert, bis zu 7, bevorzugt bis zu 4 C-Atome enthalten.

Die in Verbindungen der Formel I oder II vorhandenen funktionellen Gruppen, insbesondere Carboxyl-, Amino-, Hydroxy-, Hydroxyimino- und Sulfogruppen, sind gegebenenfalls durch Schutzgruppen geschützt, die in der Penicillin-, Cephalosporin- und Peptidchemie verwendet werden.

Solche Schutzgruppen sind leicht, dass heisst ohne dass unerwünschte Nebenreaktionen stattfinden, beispielsweise solvolytisch, reduktiv, photolytisch oder auch unter physiologischen Bedingungen, abspaltbar.

Schutzgruppen dieser Art, sowie ihre Abspaltung sind beispielsweise beschrieben in "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York, 1973, ferner in "The Peptides", Vol. I, Schröder and Lübke, Academic Press, London, New York, 1965, sowie in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

In den Ausgangsprodukten der Formel II und dem Endprodukt der Formel I haben die Symbole  $R_1^A$ ,  $R_1^b$ , Ac und  $R_2$  beispielsweise die folgenden Bedeutungen:

Eine Aminoschutzgruppe  $R_1^A$  ist eine durch Wasserstoff er-setzbare Gruppe, in erster Linie eine Acylgruppe Ac, ferner eine Tri-arylmethylgruppe, sowie eine organische Silyl- oder Stannylgruppe.

Eine Acylgruppe Ac, die auch den Rest  $R_1^b$  bedeuten kann, ist in erster Linie der Acylrest einer organischen Carbonsäure, vorzugsweise mit bis zu 18, und in erster Linie mit bis zu 10, Kohlenstoffatomen, insbesondere der Acylrest einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen, araliphatischen, heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Carbonsäure und steht insbesondere für einen in einem natürlich vorkommenden oder in einem bio-, halb- oder total-synthetisch herstellbaren, vorzugsweise pharmakologisch wirksamen N-Acylderivat einer 6-Amino-penam-3-carbonsäure- oder 7-Amino-3-cephem-4-carbonsäureverbindung enthaltenen Acylrest einer organischen Carbonsäure, vorzugsweise mit bis zu 18, und in erster Linie mit bis zu 10, Kohlenstoffatomen.

Ein solcher Acylrest Ac ist in erster Line eine Gruppe der Formel



worin (1)  $R_a$  einen gegebenenfalls substituierten carbocyclischen Arylrest, z.B. entsprechendes Phenyl, einen gegebenenfalls substituierten, vorzugsweise ungesättigten cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest, z.B. entsprechendes Cyclohexadienyl oder Cyclohexenyl, oder einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Arylrest, z.B. entsprechendes Thienyl, Furyl oder Thiazolyl,  $R_b$  Wasserstoff und  $R_c$  Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes, insbesondere geschütztes Hydroxy, Amino, Carboxyl oder Sulfo darstellen, oder worin

- 5 -

(2)  $R_a$  gegebenenfalls geschütztes  $\omega$ -Amino- $\omega$ -carboxyniederalkyl, z.B. -propyl, Cyan, veräthertes Hydroxy oder Mercapto, wie gegebenenfalls substituiertes Phenoxy, Phenylthio oder Pyridylthio, oder einen gegebenenfalls substituierten, über ein Ringstickstoffatom verknüpften, ungesättigten heterocyclischen Rest, z.B. entsprechendes Tetrazolyl, und  $R_b$  und  $R_c$  Wasserstoff bedeuten, oder worin (3)  $R_a$  einen gegebenenfalls substituierten carbocyclischen Arylrest, z.B. entsprechendes Phenyl, oder einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Arylrest, z.B. entsprechendes Thienyl, Furyl oder Thiazolyl, und  $R_b$  und  $R_c$  zusammen vorzugsweise O-substituiertes Hydroxyimino in der syn-Konfiguration bedeuten.

Cyclohexadienyl ist insbesondere 1,4-Cyclohexadienyl, während Cyclohexenyl in erster Linie 1-Cyclohexenyl ist.

Thienyl ist vorzugsweise 2-, ferner 3-Thienyl, Furyl bedeutet insbesondere 2-Furyl, Thiazolyl ist insbesondere 4-Thiazolyl, während Pyridylthio z.B. 4-Pyridylthio, und Tetrazolyl z.B. 1-Tetrazolyl darstellen.

Substituenten einer Phenyl- oder Phenoxygruppe  $R_a$  können in irgendeiner Stellung vorhanden sein und sind u.a. aliphatische Kohlenwasserstoffreste, wie gegebenenfalls substituiertes Niederalkyl, z.B. geschütztes Aminomethyl, gegebenenfalls funktionell abgewandeltes, wie veräthertes oder verestertes Hydroxy oder gegebenenfalls substituiertes, insbesondere geschütztes Amino, wie Acylamino, oder Nitro, das z.B. in der Phenoxygruppe in 2-Stellung sein kann.

Substituenten einer Cyclohexadienyl- oder Cyclohexenylgruppe, sowie einer Thienyl- oder Furylgruppe  $R_a$  sind z.B. gegebenenfalls substituiertes Niederalkyl, wie gegebenenfalls substituiertes, z.B. geschütztes Aminomethyl, wobei sich ein solcher Substituent, insbesondere gegebenenfalls geschütztes Aminomethyl, in erster Linie in 2-Stellung eines 1,4-Cyclohexadienyl- oder 1-Cyclohexenylrestes oder in 5-Stellung eines 2-Thienyl- oder 2-Furylrestes befindet.

Substituiertes Thiazolyl ist insbesondere 2-Amino-4-thiazolyl, worin

- 6 -

die Aminogruppe gegebenenfalls geschützt oder durch Niederalkyl, insbesondere  $C_1-C_4$ -Niederalkyl, z.B. Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder tert.-Butyl, substituiert ist.

Gegebenenfalls geschütztes Aminomethyl ist in erster Linie gegebenenfalls durch Niederalkyl substituiertes Aminomethyl, z.B. Methylaminomethyl, wobei Amino gegebenenfalls geschützt ist, während veräthertes Hydroxy z.B. Niederalkoxy, wie Methoxy, und verestertes Hydroxy z.B. Niederalkanoyloxy, wie Acetyloxy, Aroyloxy, z.B. Benzoyloxy, Carbamoyloxy oder Halogen, z.B. Chlor, und gegebenenfalls substituiertes Amino z.B. durch Niederalkyl substituiertes Amino, z.B. Methylamino, oder Niederalkylsulfonylamino, z.B. Methylsulfonylamino, sein kann.

Geschützte Hydroxy-, Amino-, Carboxyl- oder Sulfogruppen in Acylresten der Formel IA sind solche, die in der Penicillin- und Cephalosporinchemie üblich sind, und die leicht in freie Hydroxy-, Amino-, Carboxyl- oder Sulfogruppen überführt werden können, ohne dass dabei das Cephemgerüst zerstört wird oder andere unerwünschte Nebenreaktionen stattfinden.

Aminogruppen können z.B. durch Acylreste geschützt sein, wobei ein Acylrest in erster Linie ein durch Reduktion, z.B. beim Behandeln mit einem chemischen Reduktionsmittel oder mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff, oder durch Solvolyse, z.B. durch Behandeln mit einer geeigneten Säure, ferner auch mittels Bestrahlen, abspaltbarer Acylrest eines Halbesters der Kohlensäure ist, wie ein, vorzugsweise am ersten Kohlenstoffatom der veresterten Gruppe mehrfach verzweigter und/oder durch Aryl, z.B. gegebenenfalls, wie durch Niederalkoxy, z.B. Methoxy, und/oder Nitro substituiertes Phenyl oder  $\beta$ -phenylyl oder durch Arylcarbonyl, insbesondere Benzoyl, substituierter Niederalkoxycarbonylrest, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl, tert.-Pentyloxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, 1-(4-Biphenylyl)-1-

methyl-äthoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxy-benzyloxycarbonyl oder Phenacyloxycarbonyl, oder am zweiten Kohlenstoffatom der versternden Gruppe durch Halogen substituierter Niederalkoxycarbonylrest, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy-carbonyl oder 2-Jodäthoxycarbonyl (oder ein in letzteren überführbarer Rest, wie 2-Chlor- oder 2-Bromäthoxycarbonyl), ferner polycyclisches Cycloalkoxycarbonyl, z.B. Adamantyloxycarbonyl.

Eine Aminogruppe kann ferner durch einen Arylmethyl-, wie Polyarylmethylrest, z.B. durch Trityl, eine 2-Carbonyl-vinyl Gruppierung, wie eine 1-Niederalkoxycarbonyl-1-propen-2-ylgruppe, z.B. 1-Methoxy-carbonyl-1-propen-2-yl, eine Arylthio- oder Arylniederalkylthiogruppe, z.B. 2-Nitrophenylthio oder Pentachlorphenylthio, ferner Tritylthio, oder eine Arylsulfonylgruppe, ferner durch eine organische Silyl- oder Stannylgruppe, wie eine durch Niederalkyl, Halogen-niederalkyl, Cycloalkyl, Phenyl oder Phenylniederalkyl, oder gegebenenfalls abgewandelte funktionelle Gruppen, wie Niederalkoxy, z.B. Methoxy, oder Halogen, z.B. Chlor, substituierte Silyl- oder Stannylgruppe, in erster Linie Triniederalkylsilyl, z.B. Trimethylsilyl, Halogen-niederalkoxy-niederalkylsilyl, z.B. Chlormethoxymethylsilyl, oder auch Triniederalkylstannyl, z.B. Tri-n-butylstannyl, geschützt sein.

Hydroxyschutzgruppen sind z.B. Acylreste, insbesondere einer der im Zusammenhang mit einer geschützten Aminogruppe genannten Acylreste von Kohlensäurehalbestern, oder organischen Silyl- oder Stannylreste, ferner leicht abspaltbare 2-oxa- oder 2-thia-aliphatische oder -cycloaliphatische Kohlenwasserstoffreste, in erster Linie 1-Niederalkoxy-niederalkyl oder 1-Niederalkylthio-niederalkyl, z.B. 1-Methoxy-äthyl, 1-Aethoxy-äthyl, 1-Methylthio-äthyl oder 1-Aethylthio-äthyl, oder 2-Oxa- oder 2-Thiacycloniederalkyl mit 5-7 Ringatomen, z.B. 2-Tetrahydrofuryl oder 2-Tetrahydropyranl oder entsprechende Thia-analoga, sowie leicht abspaltbare, gegebenenfalls substituierte  $\alpha$ -Phenylniederalkylreste, wie gegebenenfalls substituiertes Benzyl

oder Diphenylmethyl, wobei als Substituenten der Phenylreste z.B. Halogen, wie Chlor, Niederalkoxy, wie Methoxy und/oder Nitro in Frage kommen.

Eine geschützte Carboxyl- oder Sulfogruppe ist in erster Linie eine mit einem aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Alkohol, wie einem Niederalkanol, oder mit einem Silyl- oder Stannyrest, wie Triniederalkylsilyl, veresterte Carboxyl- oder Sulfogruppe. In einer Carboxyl- oder Sulfogruppe kann die Hydroxygruppe beispielsweise wie die Hydroxygruppe in einer veresterten Carboxygruppe der Formel  $-C(=O)-R_2$  veräthert sein.

O-substituiertes Hydroxyimino ist insbesondere Niederalkoxyimino, z.B. Methoxyimino oder Aethoxyimino, ferner Phenyloxyimino oder Phenylniederalkoxyimino, z.B. Benzyloxyimino, wobei solche Gruppen vorzugsweise in der syn-Form vorliegen.

Eine mit einer Aminoschutzgruppe  $R_1^A$  geschützte Aminogruppe kann z.B. auch eine durch den Acylrest eines Kohlensäurehalbesters, eine 2-Carbonyl-vinyl-, Arylthio- oder Arylniederalkylthio- oder Arylsulfonylgruppe, einen Triaryl-methylrest oder eine organische Silyl- oder Stannygruppe geschützte Aminogruppe sein, wobei eine solche Schutzgruppe analog derjenigen einer entsprechend geschützten Aminogruppe in einem Acylrest der Formel IA sein kann.

Eine durch die Reste  $R_1^a$  und  $R_1^b$  zusammen gebildete bivalente Aminoschutzgruppe ist insbesondere der bivalente Acylrest einer organischen Dicarbonsäure, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, in erster Linie der Diacylrest einer aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäure, z.B. der Acylrest einer Niederalkan- oder Niederalkendicarbonsäure, wie Succinyl, oder einer o-Arylendi-carbonsäure, wie Phthaloyl, oder ist ferner der Acylrest einer, in  $\alpha$ -Stellung vorzugsweise substituierten, z.B. einen aromatischen oder

heterocyclischen Rest enthaltenden,  $\alpha$ -Aminoessigsäure, worin die Amino-  
gruppe über einen, vorzugsweise substituierten, z.B. zwei Niederalkyl-,  
wie Methylgruppen enthaltenden Methylenrest mit dem Stickstoffatom ver-  
bunden ist, z.B. ein, insbesondere in 2-Stellung, substituierter, z.B.  
gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Thienyl enthaltender, und in  
4-Stellung gegebenenfalls durch Niederalkyl, wie Methyl, mono- oder di-  
substituierter 1-Oxo-3-aza-1,4-butenrest, z.B. 4,4-Dimethyl-2-phenyl-  
1-oxo-3-aza-1,4-buten.

Die Reste  $R_1^a$  und  $R_1^b$  können zusammen auch einen organischen,  
wie einen aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-ali-  
phatischen oder araliphatischen Ylidenrest, vorzugsweise mit bis  
zu 18 Kohlenstoffatomen, darstellen.

Eine geschützte Carboxylgruppe der Formel  $-C(=O)-R_2$  ist  
in erster Linie eine veresterte Carboxylgruppe, worin  $R_2$  eine durch  
einen organischen Rest oder eine organische Silyl- oder Stannylgruppe  
verätherte Hydroxygruppe darstellt. Organische Reste, auch als  
Substituenten in organischen Silyl- oder Stannylgruppen, sind ali-  
phatische, cycloaliphatische, cycloaliphatisch-aliphatische, aro-  
matische oder araliphatische Reste, insbesondere gegebenenfalls sub-  
stituierte Kohlenwasserstoffreste dieser Art, sowie heterocyclische  
oder heterocyclisch-aliphatische Reste, vorzugsweise mit bis zu 18  
Kohlenstoffatomen.

Eine verätherte Hydroxygruppe  $R_2$  bildet zusammen mit  
der Carbonylgruppierung eine, vorzugsweise leicht spaltbare, z.B.  
reduktiv, wie hydrogenolytisch, oder solvolytisch, wie acidolytisch  
oder hydrolytisch, sowie oxidativ spaltbare, oder leicht in eine  
andere funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, wie in eine andere  
veresterte Carboxylgruppe oder in eine Hydrazinocarbonylgruppe um-  
wandelbare, veresterte Carboxylgruppe. Eine solche Gruppe  $R_2$  ist z.B.  
2-Halogen-niederalkoxy, worin Halogen vorzugsweise ein Atomgewicht von  
über 19 hat, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy oder 2-Jodäthoxy, ferner 2-  
Chloräthoxy oder 2-Bromäthoxy, das sich leicht in letzteres über-

- 10 -

führen lässt, oder 2-Niederalkylsulfonylniederalkoxy, z.B. 2-Methylsulfonylätthoxy. Die Gruppe  $R_2$  ist ferner eine, durch gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffreste, insbesondere gesättigte aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste, wie Niederalkyl, z.B. Methyl und/oder Phenyl, polysubstituierte oder eine durch einen ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, wie Niederalkenyl, z.B. 1-Niederalkenyl, wie Vinyl, durch eine, Elektronen-abgebende Substituenten aufweisende, carbocyclische Arylgruppe oder eine, Sauerstoff oder Schwefel als Ringglied aufweisende, heterocyclische Gruppe aromatischen Charakters, monosubstituierte Methoxygruppe, wie tert.-Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy oder tert.-Pentyloxy, gegebenenfalls substituiertes Diphenylmethoxy, z.B. Diphenylmethoxy oder 4,4'-Dimethoxydiphenylmethoxy, Niederalkenylloxy, insbesondere 2-Niederalkenylloxy, z.B. Allyloxy, Niederalkoxy-phenylniederalkoxy, z.B. Niederalkoxy-benzylloxy, wie Methoxybenzylloxy (wobei Methoxy in erster Linie in 3-, 4- und/oder 5-Stellung steht), in erster Linie 3- oder 4-Methoxybenzylloxy, 3,4-Dimethoxybenzylloxy, oder vor allem Nitrobenzylloxy, z.B. 4-Nitrobenzylloxy, 2-Nitrobenzylloxy oder 4,5-Dimethoxy-2-nitro-benzylloxy, bzw. Furfuryloxy, wie 2-Furfuryloxy.  $R_2$  kann auch 2-Oxa- oder 2-Thia-cycloalkoxy oder -cycloalkenylloxy mit 5-7 Ringgliedern, wie 2-Tetrahydrofuryloxy, 2-Tetrahydropyranloxy oder 2,3-Dihydro-2-pyranloxy oder eine entsprechende Thiagruppe, oder Arylcarbonylmethoxy, worin Aryl insbesondere für eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe steht, z.B. Phenacyloxy, sein oder bildet zusammen mit der  $-C(=O)-$ -Gruppierung eine aktivierte Esterguppe und ist beispielsweise Nitrophenyloxy, z.B. 4-Nitrophenyloxy oder 2,4-Dinitrophenyloxy, oder Polyhalogenphenyloxy, z.B. Pentachlorphenyloxy.  $R_2$  kann aber auch unverzweigtes Niederalkoxy, z.B. Methoxy oder Aethoxy sein.

Eine organische Silyloxy- oder organische Stannyloxygruppe  $R_2$  ist insbesondere eine durch 1 bis 3 gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffreste, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, substituierte Silyloxy- oder Stannyloxygruppe. Sie enthält als Substituenten vorzugsweise gegebenenfalls substituierte, beispielsweise durch Niederalkoxy, wie Methoxy, oder durch Halogen, wie Chlor, sub-

stituierte aliphatische, cycloaliphatische, aromatische oder araliphatische Kohlenwasserstoffreste, wie Niederalkyl, Halogen-niederalkyl, Cycloalkyl, Phenyl oder Phenylniederalkyl, und stellt in erster Linie Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, Halogen-niederalkoxyniederalkylsilyloxy, z.B. Chlor-methoxy-methyl-silyloxy, oder Triniederalkylstannyloxy, z.B. Tri-n-butylstannyloxy, dar.

Die Gruppe  $R_2$  kann auch eine verätherte Hydroxygruppe sein, die zusammen mit der Carbonylgruppierung  $-C(=O)-$  eine unter physiologischen Bedingungen spaltbare veresterte Carboxylgruppe bildet, in erster Linie eine Acyloxymethoxygruppe, worin Acyl z.B. den Rest einer organischen Carbonsäure, in erster Linie einer gegebenenfalls substituierten Niederalkancarbonsäure bedeutet, oder worin Acyloxymethyl den Rest eines Lactons bildet. So verätherte Hydroxygruppen sind Niederalkanoyloxy-methoxy, z.B. Acetyloxymethoxy oder Pivaloyloxymethoxy, Amino-niederalkanoyloxymethoxy, insbesondere  $\alpha$ -Aminoniederalkanoyloxymethoxy, z.B. Glycyloxymethoxy, L-Valyloxymethoxy, L-Leucyloxy-methoxy, ferner Phthalidyloxy.

Ein zusammen mit einer  $-C(=O)-$ -Gruppierung eine gegebenenfalls substituierte Hydrazinocarbonylgruppe bildender Rest  $R_2$  ist z.B. Hydrazino oder 2-Niederalkylhydrazino, z.B. 2-Methylhydrazino.

Salze sind insbesondere diejenigen von Verbindungen der Formel I oder II mit einer sauren Gruppierung, wie einer Carboxygruppe, in erster Linie Metall- oder Ammoniumsalze, wie Alkalimetall- und Erdalkalimetall-, z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze mit Ammoniak oder geeigneten organischen Aminen, wobei in erster Linie aliphatische, cycloaliphatische, cycloaliphatisch-aliphatische und araliphatische primäre, sekundäre oder tertiäre Mono-, Di- oder Polyamine, sowie heterocyclische Basen für die Salzbildung in Frage kommen, wie Niederalkylamine, z.B. Triäthylamin, Hydroxy-niederalkylamine, z.B. 2-Hydroxyäthylamin, Di-(2-hydroxyäthyl)-amin oder Tri-(2-hydroxyäthyl)-amin, basische aliphatische Ester von Carbonsäuren, z.B. 4-Aminobenzoësäure-2-diäthylamino-äthylester,

Niederalkylenamine, z.B. 1-Aethyl-piperidin, Cycloalkylamine, z.B. Bicyclohexylamin, oder Benzylamine, z.B. N,N'-Dibenzyläthylendiamin, ferner Basen vom Pyridintyp, z.B. Pyridin, Collidin oder Chinolin. Verbindungen der Formel I oder II, die eine basische Gruppe aufweisen, können ebenfalls Säureadditionssalze, z.B. mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit geeigneten organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, z.B. Trifluoressigsäure oder p-Toluolsulfonsäure, bilden. Verbindungen der Formel I oder II mit einer sauren und einer basischen Gruppe können auch in Form von inneren Salzen, d.h. in zwitterionischer Form, vorliegen. 1-Oxide von Verbindungen der Formel I oder II mit salzbildenden Gruppen können ebenfalls Salze, wie oben beschrieben, bilden. In einem Ausgangsmaterial der Formel II sind diejenigen Salze bevorzugt, die die Reduktion nicht stören.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R_1^a$  Wasserstoff oder vorzugsweise einen, in einem fermentativ (d.h. natürlich vorkommenden) oder bio-, halb- oder totalsynthetisch herstellbaren N-Acylderivat einer  $6\beta$ -Amino-penam-3-carbonsäure- oder  $7\beta$ -Amino-3-cephem-4-carbonsäureverbindung enthaltenen Acylrest, wie einen der obgenannten Acylreste der Formel (IA), bedeutet, wobei in dieser  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_c$  in erster Linie die hervorgehobenen Bedeutungen haben,  $R_1^b$  für Wasserstoff steht, oder worin  $R_1^a$  und  $R_1^b$  zusammen einen in 2-Stellung vorzugsweise, z.B. durch einen aromatischen oder heterocyclischen Rest, wie Phenyl, und in 4-Stellung vorzugsweise, z.B. durch zwei Niederalkyl, wie Methyl, substituierten 1-Oxo-3-aza-1,4-butylenrest darstellen,  $R_2$  für eine durch einen organischen Rest oder eine organische Silyl- oder Stannylgruppe verätherte Hydroxygruppe oder für eine gegebenenfalls substituierte Hydrazinogruppe steht, von 1-Oxiden davon, sowie Salzen von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, aus entsprechend substituierten Verbindungen der Formel II, deren 1-Oxiden oder Salzen.

In erster Linie steht in einer Verbindung der Formel I oder II, in einem 1-Oxid oder in einem Salz einer solchen Verbindung mit

salzbildenden Gruppen  $R_1^a$  für Wasserstoff oder einen Acylrest der Formel IA, worin (1)  $R_a$  in erster Linie die hervorgehobenen Bedeutungen hat, und beispielsweise gegebenenfalls durch Hydroxy, geschütztes Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Carbamoyloxy, Halogen, Niederalkylsulfonylamino oder Aminomethyl substituiertes Phenyl, Thienyl, Furyl, Cyclohexadienyl oder Cyclohexenyl, oder durch Amino, Niederalkylamino oder geschütztes Amino substituiertes Thiazolyl, darstellt,  $R_b$  Wasserstoff und  $R_c$  Wasserstoff, gegebenenfalls geschütztes Hydroxy, gegebenenfalls geschütztes Amino oder gegebenenfalls geschütztes Carboxyl oder Sulfo darstellt, oder worin (2)  $R_a$  gegebenenfalls geschütztes 3-Amino-3-carboxy-propyl, Cyan, 1-Tetrazolyl, gegebenenfalls wie Phenyl substituiertes Phenoxy, oder 4-Pyridylthio und  $R_b$  und  $R_c$  Wasserstoff darstellen, oder worin (3)  $R_a$  Phenyl, Thienyl, Furyl oder durch Amino, Niederalkylamino oder geschütztes Amino substituiertes Thiazolyl darstellt und  $R_b$  und  $R_c$  zusammen syn-Niederalkoxyimino bedeuten,  $R_1^b$  für Wasserstoff steht und  $R_2$  gegebenenfalls  $\alpha$ -poly-verzweigtes Niederalkoxy, z.B. Methoxy oder tert.-Butyloxy, oder 2-Halogen-niederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy, 2-Jodäthoxy oder das leicht in dieses überführbare 2-Chloräthoxy oder 2-Bromäthoxy, ferner Phenacyloxy, 1-Phenylniederalkoxy mit 1-3, gegebenenfalls durch Niederalkoxy und/oder Nitro substituierten Phenylresten, z.B. 4-Methoxybenzyloxy, 4-Nitrobenzyloxy, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxy, Diphenylmethoxy, 4,4'-Dimethoxy-diphenylmethoxy oder Trityl oxy, Niederalkanoyloxymethoxy, z.B. Acetyloxymethoxy oder Pivaloyloxymethoxy,  $\alpha$ -Aminoniederalkanoyloxymethoxy, z.B. Glycyloxymethoxy, 2-Phthalidyloxy, sowie Niederalkenyloxy, insbesondere 2-Niederalkenyloxy, z.B. Allyloxy, bedeutet.

Die Erfindung betrifft in erster Linie die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R_1^a$  Wasserstoff oder insbesondere eine Acylgruppe der Formel IA darstellt, worin (1)  $R_a$  Phenyl, Hydroxyphenyl, z.B. 3- oder 4-Hydroxyphenyl, Niederalkylsulfonylaminophenyl, z.B. 3-Methylsulfonylamino-phenyl, Aminomethylphenyl, z.B. 2-Aminomethylphenyl, Thienyl, z.B. 2- oder 3-Thienyl, Aminomethylthienyl, z.B. 5-Aminomethyl-2-thienyl, Furyl, z.B. 2-Furyl, Aminomethylfuryl,

z.B. 5-Aminomethyl-2-furyl, 1,4-Cyclohexadienyl, Aminomethyl-1,4-cyclohexadienyl, z.B. 2-Aminomethyl-1,4-cyclohexadienyl, 1-Cyclohexenyl, Aminomethyl-1-cyclohexenyl, z.B. 2-Aminomethyl-1-cyclohexenyl, 2-Amino-4-thiazolyl oder 2-Niederalkylamino-4-thiazolyl bedeutet, wobei in den obigen Resten Hydroxy und/oder Amino z.B. durch Acyl, wie gegebenenfalls halogeniertes Niederalkoxycarbonyl, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl oder 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, geschützt sein kann,  $R_b$  für Wasserstoff und  $R_c$  für Wasserstoff, für Amino, sowie geschütztes Amino, wie Acylamino, z.B.  $\beta$ -polyverzweigtes Niederalkoxycarbonylamino, wie tert.-Butyloxycarbonylamino oder 2-Halogenniederalkoxycarbonylamino, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylamino, 2-Jodäthoxycarbonylamino oder 2-Bromäthoxycarbonylamino, oder gegebenenfalls Niederalkoxy- und/oder nitrosubstituiertes Phenylniederalkoxycarbonylamino, z.B. 4-Methoxybenyloxycarbonylamino oder Diphenylmethoxycarbonylamino, oder für Hydroxy, sowie geschütztes Hydroxy, wie Acyloxy, z.B.  $\beta$ -polyverzweigtes Niederalkoxycarbonyloxy, wie tert.-Butyloxycarbonyloxy, oder 2-Halogenniederalkoxycarbonyloxy, wie 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxy, 2-Jodäthoxycarbonyloxy oder 2-Bromäthoxycarbonyloxy, oder für gegebenenfalls, z.B. mit Niederalkyl verestertes, Carboxyl oder Sulfo steht, oder worin (2)  $R_a$  3-Amino-3-carboxypropyl, worin Amino z.B. wie die obige Aminogruppe  $R_c$  und Carboxy z.B. wie die 4-Carboxygruppe  $-C(=O)-R_2$  geschützt sein können, Cyan, 1-Tetrazolyl, Phenoxy oder 4-Pyridylthio und  $R_b$  und  $R_c$  Wasserstoff darstellen, oder worin (3)  $R_a$  Phenyl, 2-Thienyl, 2-Furyl, 2-Amino-4-thiazolyl, 2-Niederalkylamino-, z.B. 2-Aethylamino-4-thiazolyl, worin Amino z.B. durch Acyl, wie gegebenenfalls halogeniertes Niederalkoxycarbonyl, z.B. tert.-Butylcarbonyl oder 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, geschützt sein kann, darstellen und  $R_b$  und  $R_c$  zusammen syn-Niederalkoxyimino, wie syn-Methoxyimino, bedeuten,  $R_1^b$  Wasserstoff bedeutet, und  $R_2$  in erster Linie für Methoxy,  $\alpha$ -polyverzweigtes Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy, 2-Halogenniederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy, 2-Jodäthoxy oder 2-Bromäthoxy, oder gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkoxy, wie Methoxy, substituiertes Diphenylmethoxy, z.B. Diphenylmethoxy oder 4,4'-Dimethoxydiphenylmethoxy, oder 4-Nitrobenzyloxy, ferner Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, sowie 2-Niederalkenyloxy, z.B. Allyloxy, steht, sowie von deren 1-Oxiden und Salzen, aus entsprechend

substituierten Verbindungen der Formel II, deren 1-Oxiden oder Salzen.

Die Erfindung betrifft in erster Linie die Herstellung von  $7\beta$ -Acetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-Verbindungen, worin Acetyl durch die Reste  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_c$  substituiert ist, wobei (1)  $R_a$  für Phenyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl,  $R_b$  für Wasserstoff oder gegebenenfalls, z.B. wie oben beschrieben, geschütztes Amino und  $R_c$  für Wasserstoff stehen, oder worin (2)  $R_a$  für Phenoxy und  $R_b$  und  $R_c$  je für Wasserstoff stehen, oder worin (3)  $R_a$  Phenyl oder 2-Amino-4-thiazolyl, 2-Niederalkylamino-, z.B. 2-Aethylamino-4-thiazolyl, worin Amino z.B. durch Acyl, wie gegebenenfalls halogeniertes Niederalkoxycarbonyl, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl oder 2,2,2-Trichloräthoxy-carbonyl, geschützt sein kann, darstellen, und  $R_b$  und  $R_c$  zusammen syn-Niederalkoxyimino, z.B. syn-Methoxyimino, bedeuten und  $R_2$  eine veresterte Hydroxygruppe, insbesondere Niederalkoxy, z.B. Methoxy oder tert.-Butoxy, 2-Halogenniederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy, Nitrobenzyloxy, z.B. 4-Nitrobenzyloxy, oder Diphenylmethoxy bedeutet, von 1-Oxiden und Salzen solcher Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, aus entsprechend substituierten Verbindungen der Formel II, deren 1-Oxiden oder Salzen.

Für das erfindungsgemäße Verfahren geeignete komplexe Borhydride sind beispielsweise Alkalimetallborhydride, z.B. Lithium- oder Natriumborhydrid, oder auch andere Metallborhydride, z.B. Zinkborhydrid, oder solche Borhydride, worin ein bis drei Wasserstoffatome durch Cyano oder durch Acyloxygruppen, beispielsweise durch gegebenenfalls halogenierte Alkanoyloxygruppen, z.B. Formyloxy, Acetyloxy, Propionyloxy, Palmityloxy, Monochloracetyloxy oder Trifluoracetyloxy, oder durch aromatische Acyloxygruppen, z.B. Benzoyloxy, oder dergleichen, oder auch durch Niederalkoxy, z.B. Methoxy oder Aethoxy, ersetzt sind, z.B. Natrium-cyano-borhydrid ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ), Natrium-triacetyloxyborhydrid [ $\text{NaBH}(\text{CH}_3\text{COO})_3$ ] oder Natrium-trimethoxyborhydrid [ $\text{NaBH}(\text{OCH}_3)_3$ ]. Das Borhydrid wird, bezogen auf das Ausgangsmaterial der Formel II, in mindestens äquivalenter Menge, bevorzugt in einer Menge von 1 bis 10

Aequivalenten, gegebenenfalls portionenweise, eingesetzt.

Die erfindungsgemäss verwendbaren organischen Säuren sind organische Carbonsäuren. Geeignete Säuren sind insbesondere aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische Carbonsäuren mit bis zu 18 C-Atomen, die gegebenenfalls z.B. durch Halogen, wie Chlor, Niederalkoxy, wie Methoxy, Aryl, wie Phenyl oder durch Nitro substituiert sein können. Aliphatische Carbonsäuren sind beispielsweise gegebenenfalls substituierte Niederalkancarbonsäuren, z.B. Ameisen-, Essig-, Propion-, Butter-, Chloressig-, Trifluoressig- oder Phenylessigsäure, oder höhere Alkancarbonsäure, z.B. Palmitinsäure. Cycloaliphatische Carbonsäuren sind beispielsweise gegebenenfalls substituierte Cyclopentan- oder Cyclohexancarbonsäure. Aromatische Carbonsäuren sind beispielsweise Benzoesäure oder wie oben angegeben substituierte Benzoesäure, z.B. Chlorbenzoesäure, Methoxybenzoesäure oder Nitrobenzoesäure.

Bevorzugt sind die bei der Reaktionstemperatur flüssigen organischen Säuren, insbesondere die gegebenenfalls halogenierten Niederalkancarbonsäuren, wie die Ameisensäure, Trifluoressigsäure, und insbesondere die Essigsäure. Die genannten Säuren werden in Mengen von mindestens einem Mol pro Mol eingesetzter Verbindung der Formel II benutzt, bevorzugt in grossem Ueberschuss, gegebenenfalls als Lösungsmittel.

Die erfindungsgemäss Reduktion wird entweder in einer der obengenannten organischen flüssigen Säuren allein oder unter Zusatz eines weiteren Lösungsmittels durchgeführt. Als zusätzliche Lösungsmittel geeignet sind inerte, die Reduktion nicht störende, insbesonders polare, Lösungsmittel, wie halogenierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Methylenchlorid, Aether, z.B. Diäthyläther, Niederalkylenglycoldiniederalkyläther, z.B. Dimethoxyäthan oder Diäthylenglycoldimethyläther, cyclische Aether, z.B. Dioxan oder Tetrahydrofuran, Carbonsäureamide, z.B. Dimethylformamid, Diniederalkylsulfoxide,

z.B. Dimethylsulfoxid, oder Niederalkanole, z.B. Methanol, Aethanol oder tert.-Butanol, oder Gemische davon. Falls notwendig, wird in einer Intertgas-, z.B. Argon- oder Stickstoffatmosphäre, gearbeitet.

Die Reaktionstemperatur liegt zwischen -20° und +80° und bevorzugt zwischen 0° und 30°.

Eine bevorzugte Variante stellt die Reduktion mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Ameisensäure oder Eisessig bei etwa +15° bis +20° dar.

In erfundungsgemäss erhältlichen Verbindungen kann man funktionelle Substituenten in Resten  $R_1^A$ ,  $R_1^b$  und/oder  $R_2$  in andere funktionelle Gruppen umwandeln.

Erhaltene Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise durch Oxydation mit geeigneten Oxydationsmitteln, wie Wasserstoffperoxid oder Persäuren, z.B. Peressigsäure oder 3-Chlorperbenzoësäure, in ihre 1-Oxide übergeführt werden. Erhaltene 1-Oxide von Verbindungen der Formel I lassen sich in an sich bekannter Weise durch Reduktion mit geeigneten Reduktionsmitteln, wie Phosphortrichlorid, zu den entsprechenden Verbindungen der Formel I reduzieren. Bei diesen Reaktionen muss darauf geachtet werden, dass, wenn notwendig, freie funktionelle Gruppen geschützt sind und, wenn erwünscht, nachträglich wieder freigesetzt werden.

Salze von Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So kann man Salze von solchen Verbindungen mit sauren Gruppen z.B. durch Behandeln mit Metallverbindungen, wie Alkalimetallsalzen von geeigneten Carbonsäure, z.B. dem Natriumsalz der  $\alpha$ -Aethylcápronsäure, oder mit Ammoniak oder einem geeigneten organischen Amin bilden, wobei man vorzugsweise stöchiometrische Mengen oder nur einen kleinen Ueberschuss des salzbildenden Mittels verwendet. Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I mit basischen Gruppierungen erhält man in üblicher Weise,

z.B. durch Behandeln mit einer Säure oder einem geeigneten Anionenaustauschreagens. Innere Salze von Verbindungen der Formel I, welche z.B. eine salzbildende Aminogruppe und eine freie Carboxylgruppe enthalten, können z.B. durch Neutralisieren von Salzen, wie Säureadditionsalzen, auf den isoelektrischen Punkt, z.B. mit schwachen Basen, oder durch Behandeln mit flüssigen Ionenaustauschern gebildet werden. Salze von 1-Oxyden von Verbindungen der Formel I mit salzbildenden Gruppen können in analoger Weise hergestellt werden.

Salze können in üblicher Weise in die freien Verbindungen übergeführt werden, Metall- und Ammoniumsalze z.B. durch Behandeln mit geeigneten Säuren, und Säureadditionssalze z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten basischen Mittel.

Erhaltene Gemische von Isomeren können nach an sich bekannten Methoden, in die einzelnen Isomeren getrennt werden, Gemische von diastereomeren Isomeren z.B. durch fraktioniertes Kristallisieren, Adsorptionschromatographie (Kolonnen- oder Dünnschichtchromatographie) oder andere geeignete Trennverfahren. Erhaltene Racemate können in üblicher Weise, gegebenenfalls nach Einführen von geeigneten salzbildenden Gruppierungen, z.B. durch Bilden eines Gemisches von diastereoisomeren Salzen mit optisch aktiven salzbildenden Mitteln, Trennen des Gemisches in die diastereoisomeren Salze und Verwandlung der Salze in die freien Verbindungen oder durch fraktioniertes Kristallisieren aus optisch aktiven Lösungsmitteln, in die Antipoden getrennt werden.

Das Verfahren umfasst auch diejenigen Ausführungsformen, wonach als Zwischenprodukte anfallende Verbindungen als Ausgangsstoffe verwendet und die restlichen Verfahrensschritte mit diesen durchgeführt werden, oder das Verfahren auf irgendeiner Stufe abgebrochen wird; ferner können Ausgangsstoffe in Form von Derivaten verwendet oder während der Reaktion gebildet werden.

- 19 -

Vorzugsweise werden solche Ausgangsstoffe verwendet und die Reaktionsbedingungen so gewählt, dass man zu den eingangs als besonders bevorzugt aufgeführten Verbindungen gelangt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II, 1-Oxide und Salze davon sind bekannt oder können auf an sich bekannter Weise, z.B. analog dem Deutschen Offenlegungsschriften 2.331.148, 2.506.330 oder 2.606.196 hergestellt werden.

Die Endprodukte der Formel I, 1-Oxide und Salze davon können, beispielsweise analog der Österreichischen Patentschrift 327.381, in antibiotisch wirksame  $7\beta$ -Acylamido-3-cephem-4-carbonsäuren übergeführt werden.

Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung. Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1: 3-Hydroxy-7 $\beta$ -phenoxyacetylamino-3-cephem-4- $\alpha$ -carbonsäure-diphenylmethylester.

a) Eine Lösung von 35,4 g 3-Hydroxy-7 $\beta$ -phenoxyacetylamino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester (Rohprodukt) in einer Mischung von 270 ml Dimethylformamid und 70 ml Eisessig wird in einem Stickstoffstrom unter Röhren und Eiskühlung bei etwa +15° bis +20° portionenweise mit 1,30 g Natriumborhydrid versetzt. Die Reaktionsmischung wird während einer Stunde bei Raumtemperatur weitergeröhrt, auf eine Mischung von Eis und 2N Salzsäure gegossen und mit Aethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit 2N Salzsäure, Wasser, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird am Hochvakuum weitgehend vom Dimethylformamid befreit und aus Aethylacetat und wenig Diäthyläther umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung vom Schmelzpunkt 167-170°; R<sub>f</sub>-Wert ~ 0.47 (Silicagel; Toluol-Aethylacetat 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = + 88^\circ \pm 1^\circ$  (in Chloroform, c = 0.526%); IR-Spektrum (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): Absorptionsbanden bis 3580; 3410; 1780; 1740; 1695; 1600; 1518; 1494  $\text{cm}^{-1}$ .

Alternative Reaktionsbedingungen:

b) Eine Lösung von 5,16 g 3-Hydroxy-7 $\beta$ -phenoxyacetylamino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester (Rohprodukt) in 51 ml Eisessig wird in einem Stickstoffstrom unter Röhren und Eiskühlung bei etwa +15° portionenweise mit 940 mg (10 Äquivalente) Natriumborhydrid versetzt. Die Reaktionsmischung wird während einer Stunde bei Raumtemperatur weitergeröhrt, auf eine Mischung von Eis und 2N Salzsäure gegossen und mit Aethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Methylenechlorid und Diäthyläther umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung mit den unter a) angegebenen Eigenschaften.

- c) Auf die gleiche Weise wie unter b) angegeben, werden 516 mg 3-Hydroxy- $7\beta$ -phenoxyacetylamino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester (Rohprodukt) in 5,1 ml Eisessig mit 94 mg Natriumborhydrid reduziert und aufgearbeitet. Man erhält die Titelverbindung mit den unter a) angegebenen Eigenschaften.
- d) Auf die gleiche Weise wie unter a) angegeben, werden 111 g 3-Hydroxy- $7\beta$ -phenoxyacetylamino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester (Rohprodukt) in einer Mischung von 640 ml Dimethylformamid und 160 ml Eisessig mit 4,5 g Natriumborhydrid reduziert und aufgearbeitet. Man erhält die Titelverbindung mit den unter a) angegebenen Eigenschaften.
- e) Eine Lösung von 516 mg 3-Hydroxy- $7\beta$ -phenoxyacetylamino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 4 ml Dimethylformamid und 1 ml Ameisensäure wird bei Raumtemperatur mit 28.4 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach einstündigem Weiterrühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung auf eine Mischung von Eis und 2N Salzsäure gegossen und mit Aethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser, dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird am Hochvakuum weitgehend vom Dimethylformamid befreit. Der erhaltene weisse Schaum (580 mg) wird an präparativen Kieselgeldickschichtplatten mit Toluol-Aethylacetat 1:1 chromatographiert und ergibt 403 mg der Titelverbindung.
- f) Ein analog und parallel zu e) durchgeführter Reduktionsversuch ohne die Ameisensäure, ergab nur 25 mg der Titelverbindung.

Herstellung des Ausgangsmaterials: Die in den Beispielen 1a) bis 1e) verwendeten Ausgangsmaterialien können beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

- i) Eine auf  $-10^{\circ}$  gekühlte Lösung von 107,68 g 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-hydroxycrotonsäure-diphenylmethylester in 1,6 Liter trockenem Methylenchlorid wird unter Stickstoff mit 24,8 ml Methansulfonylchlorid und anschliessend mit 43,8 ml Triäthylamin versetzt. Nach 20 Minuten wird 40,8 ml frisch destilliertes Pyrrolidin zugefügt und weitere 21/2 Stunden bei  $-10^{\circ}$  gerührt. Die Reaktionslösung wird nacheinander mit 0,1N Salzsäure, Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird zu einem Schaum getrocknet und ergibt eine Mischung bestehend aus dem leicht gelben 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-pyrrolidinyl)-crotonsäure-diphenylmethylester und dem entsprechenden Isocrotonsäure-diphenylmethylester, die in dieser Form in der nächsten Stufe eingesetzt wird.
- ii) Eine Lösung von 139,32 g (160 m Mol) eines Gemisches, bestehend aus dem 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-pyrrolidinyl)-crotonsäure-diphenylmethylester und dem entsprechenden Isocrotonsäureester in 1350 ml trockenem Acetonitril wird unter Stickstoff etwa 6 Stunden bei  $80^{\circ}$  erhitzt, bis dünnenschichtchromatographisch (Silikagel; Toluol/Aethylacetat 1:1) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Das Heizbad wird entfernt, die Reaktionsmischung, enthaltend den  $7\beta$ -Phenoxyacetamido-3-pyrrolidino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester wird noch 11/2 Stunden abkühlen gelassen,

mit 550 ml 0.1N Salzsäure versetzt und 8 1/2 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Aethylacetat verdünnt, das Wasser wird abgetrennt, die organische Phase zweimal mit 2N Salzsäure und dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand, enthaltend den  $7\beta$ -Phenoxyacetamido-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Beispiel 2: Analog den in den Beispielen 1a) bis 1e) beschriebenen Verfahren können ausgehend von den entsprechenden 3-Hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-estern die folgenden Verbindungen erhalten werden:

$7\beta$ -Phenoxyacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-tert. butylester,  
 $7\beta$ -Phenoxyacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-trichloräthylester,

$7\beta$ -Phenoxyacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-benzylester,  
 $7\beta$ -Phenoxyacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-p-methoxybenzylester,

$7\beta$ -Phenoxyacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester,

$7\beta$ -Phenylacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-diphenylmethylester,

$7\beta$ -Phenylacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-tert. butylester,

$7\beta$ -Phenylacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-trichloräthylester,

$7\beta$ -Phenylacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-benzylester,

$7\beta$ -Phenylacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-p-methoxybenzylester,

$7\beta$ -Phenylacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester,

$7\beta$ -Thien-2- oder -3-ylacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-diphenylmethylester,

$7\beta$ -Thien-2- oder -3-ylacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-tert. butylester,

$7\beta$ -Thien-2- oder -3-ylacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-trichloräthylester,

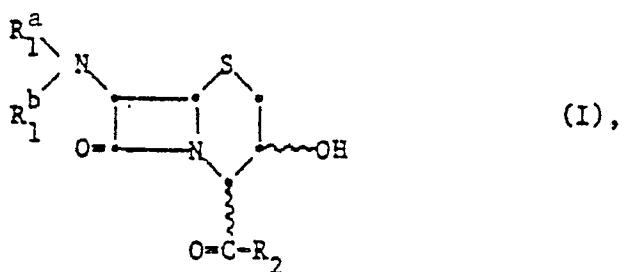
7 $\beta$ -Thien-2- oder -3-ylacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-benzylester,  
7 $\beta$ -Thien-2- oder -3-ylacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-p-methoxybenzylester,  
7 $\beta$ -Thien-2- oder -3-ylacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester,  
7 $\beta$ -Fur-2- oder -3-ylacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-diphenylmethylester,  
7 $\beta$ -Fur-2- oder -3-ylacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-tert.butylester,  
7 $\beta$ -Fur-2- oder -3-ylacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-trichloräthylester,  
7 $\beta$ -Fur-2- oder -3-ylacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-benzylester,  
7 $\beta$ -Fur-2- oder -3-ylacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-p-methoxybenzylester,  
7 $\beta$ -Fur-2- oder -3-ylacetylamino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester,  
7 $\beta$ -(5-Diphenylmethoxycarbonyl-5-tert.butoxycarbonylamino-valerylamino)-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-diphenylmethylester,  
7 $\beta$ -(5-Diphenylmethoxycarbonyl-5-tert.butoxycarbonylamino-valerylamino)-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-tert.butylester,  
7 $\beta$ -(5-Diphenylmethoxycarbonyl-5-tert.butoxycarbonylamino-valerylamino)-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-trichloräthylester,  
7 $\beta$ -(5-Diphenylmethoxycarbonyl-5-tert.butoxycarbonylamino-valerylamino)-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-benzylester,  
7 $\beta$ -(5-Diphenylmethoxycarbonyl-5-tert.butoxycarbonylamino-valerylamino)-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-p-methoxybenzylester,  
7 $\beta$ -(5-Diphenylmethoxycarbonyl-5-tert.butoxycarbonylamino-valerylamino)-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester,  
7 $\beta$ -(D-N-tert.Butoxycarbonyl-phenylglycylamino)-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-diphenylmethylester,  
7 $\beta$ -(D-N-tert.Butoxycarbonyl-phenylglycylamino)-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-tert.butylester,

7 $\beta$ -(D-N-tert.Butoxycarbonyl-phenylglycylamino)-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-trichloräthylester,  
7 $\beta$ -(D-N-tert.Butoxycarbonyl-phenylglycylamino)-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-benzylester,  
7 $\beta$ -(D-N-tert.Butoxycarbonyl-phenylglycylamino)-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-p-methoxybenzylester,  
7 $\beta$ -(D-N-tert.Butoxycarbonyl-phenylglycylamino)-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester,  
7 $\beta$ -[D- $\alpha$ -tert.Butoxycarbonylamino- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadienyl)-glycylamino]-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-diphenylmethylester,  
7 $\beta$ -[D- $\alpha$ -tert.Butoxycarbonylamino- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadienyl)-glycylamino]-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-tert.butylester,  
7 $\beta$ -[D- $\alpha$ -tert.Butoxycarbonylamino- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadienyl)-glycylamino]-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-trichloräthylester,  
7 $\beta$ -[D- $\alpha$ -tert.Butoxycarbonylamino- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadienyl)-glycylamino]-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-benzylester,  
7 $\beta$ -[D- $\alpha$ -tert.Butoxycarbonylamino- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadienyl)-glycylamino]-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-p-methoxybenzylester,  
7 $\beta$ -[D- $\alpha$ -tert.Butoxycarbonylamino- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadienyl)-glycylamino]-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester,  
7 $\beta$ -[2-(2-tert.Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl-amino]-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-diphenylmethylester,  
7 $\beta$ -[2-(2-tert.Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl-amino]-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-tert.butylester,  
7 $\beta$ -[2-(2-tert.Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl-amino]-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-trichloräthylester,  
7 $\beta$ -[2-(2-tert.Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl-amino]-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-benzylester,  
7 $\beta$ -[2-(2-tert.Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl-amino]-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-p-methoxybenzylester,  
7 $\beta$ -[2-(2-tert.Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl-amino]-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester,  
7 $\beta$ -Amino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-diphenylmethylester,

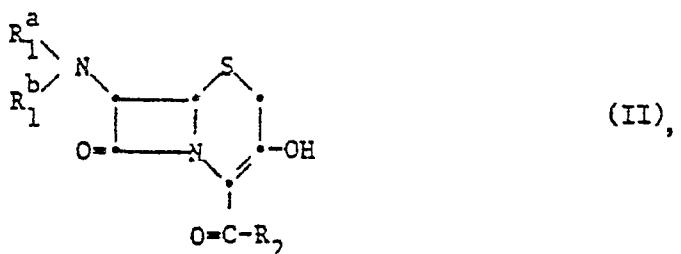
7 $\beta$ -Amino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-tert.butylester,  
7 $\beta$ -Amino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-trichloräthylester,  
7 $\beta$ -Amino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-benzylester,  
7 $\beta$ -Amino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-p-methoxybenzylester,  
7 $\beta$ -Amino-3-hydroxycepham-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester, sowie,  
ausgehend von den entsprechenden 1-Oxiden, die 1-Oxide davon.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von  $7\beta$ -substituierten-3-Hydroxycepham-4-carbonsäureverbindungen der Formel



worin  $R_1^a$  Wasserstoff oder eine Aminoschutzgruppe  $R_1^A$  bedeutet und  $R_1^b$  Wasserstoff oder einen Acylrest Ac darstellt, oder worin  $R_1^a$  und  $R_1^b$  zusammen eine bivalente Aminoschutzgruppe bilden und  $R_2$  einen zusammen mit der Carbonylgruppierung  $-C(=O)-$  eine geschützte Carboxylgruppe bildenden Rest bedeutet, von 1-Oxiden davon, sowie Salzen von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, aus einer  $7\beta$ -substituierten-3-Hydroxy-3-cephem-4-carbonsäureverbindung der Formel

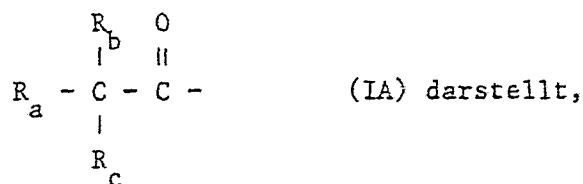


aus einem 1-Oxid oder einem Salz davon, und einem komplexen Borhydrid, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reduktion in Gegenwart einer organischen Säure durchführt.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,  
 worin  $R_1^a$  Wasserstoff oder vorzugsweise einen Acylrest und  $R_1^b$  Wasser-  
 stoff bedeutet, nach Patentanspruch 1.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,  
worin  $R_2$  einen zusammen mit der Carbonylgruppierung  $-C(=O)-$  eine  
veresterte Carboxylgruppe bildenden Rest bedeutet, nach Patentanspruch  
1.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,  
worin  $R_1^a$  Wasserstoff oder eine Acylgruppe der Formel



worin (1)  $R_a$  Phenyl, Hydroxyphenyl, Niederalkylsulfonylaminophenyl, Aminomethylphenyl, Thienyl, Aminomethylthienyl, Furyl, Aminomethyl-furyl, 1,4-Cyclohexadienyl, Aminomethyl-1,4-cyclohexadienyl, 1-Cyclohexenyl, Aminomethyl-1-cyclohexenyl, 2-Amino-4-thiazolyl oder 2-Niederalkylamino-4-thiazolyl bedeutet, wobei in den obigen Resten Hydroxy und/oder Amino geschützt sein kann,  $R_b$  für Wasserstoff und  $R_c$  für Wasserstoff, für Amino, geschütztes Amino, Hydroxy, geschütztes Hydroxy, oder für gegebenenfalls verestertes Carboxyl oder Sulfo steht, oder worin (2)  $R_a$  3-Amino-3-carboxypropyl, worin Amino und Carboxy geschützt sein können, Cyan, 1-Tetrazolyl, Phenoxy oder 4-Pyridylthio und  $R_b$  und  $R_c$  Wasserstoff darstellen, oder worin (3)  $R_a$  Phenyl, Thienyl, Furyl, 2-Amino-4-thiazolyl oder 2-Niederalkylamino-4-thiazolyl, worin Amino geschützt sein kann, darstellen und  $R_b$  und  $R_c$  zusammen syn-Niederalkoxyimino bedeuten,  $R_1^b$  Wasserstoff bedeutet, und  $R_2$  für Methoxy,  $\alpha$ -polyverzweigtes Niederalkoxy, 2-Halogenniederalkoxy, gegebenenfalls durch Niederalkoxy substituiertes Diphenylmethoxy, 4-Nitrobenzyloxy, Triniederalkylsilyloxy oder 2-Niederalkenyloxy steht, nach Patentanspruch 1.

5. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 4 unter Verwendung von einem Alkalimetallborhydrid.

6. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 5 unter Verwendung von Natriumborhydrid.

7. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als organische Säure eine aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische Carbonsäure mit bis zu 18 C-Atomen, die gegebenenfalls durch Halogen, Niederalkoxy, Aryl oder durch Nitro substituiert sein kann, verwendet.

8. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reduktion in Gegenwart einer gegebenenfalls halogenierten Niederalkancarbonsäure durchführt.

9. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reduktion mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Eisessig durchführt.

10. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reduktion mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Ameisensäure durchführt.

11. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reduktion bei etwa +15° bis + 20°C durchführt.

12. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 11, zur Herstellung von  $7\beta$ -Phenoxyacetylamino-3-hydroxycepham-4 $\alpha$ -carbonsäure-diphenylmethylester mit Natriumborhydrid, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion in Gegenwart von Eisessig durchführt.

13. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 11, zur Herstellung von  $7\beta$ -Phenoxyacetylamino-3-hydroxycepham-4 $\alpha$ -carbonsäure-diphenylmethylester mit Natriumborhydrid, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion in Gegenwart von Ameisensäure durchführt.



## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 80 81 0058

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.CI. 3)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
D	<u>DE - A - 2 331 078</u> (CIBA-GEIGY) * Seiten 115-118; Ansprüche 1-10 * -- <u>CH - A - 585 756</u> (CIBA-GEIGY) * Spalte 28, absatz 5 - Spalte 31; Absatz 1 * -----	1	C 07 D 501/00 501/04
			C 07 D 501/00 501/04
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kündigende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument & Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
<b>K</b>	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenor. Den Haag	Abschlußdatum der Recherche 30-05-1980	Prüfer LUYTEN	